

## СОВМЕЩЕННЫЙ СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ФЕНИЛОВОГО ЭФИРА N-(БЕНЗОИЛ)-3-ФЕНОКСИФЕНИЛКАРБОКСИМИДОВОЙ КИСЛОТЫ

Ю.В. Попов, Т.К. Корчагина, В.С. Лобасенко, С.В. Аникеева, И.В. Букова

В статье описаны основные стадии синтеза фенилового эфира N-(бензоил)-3-феноксифенилкарбоксимидовой кислоты. При оптимизации процесса получения целевого продукта было выявлено, что обе стадии синтеза можно проводить в одном реакторе без выделения гидрохлорида бензоилимидата 3-феноксibenзойной кислоты перекристаллизацией из этанола. После упразднения стадии выделения промежуточного продукта сократилось общее время синтеза с 12 до 6 часов и увеличился выход целевого продукта, ввиду отсутствия потерь полупродукта при его выделении. Приведены оптимальные параметры ведения процесса, изученные ранее. Был разработан совмещенный способ получения фенилового эфира N-(бензоил)-3-феноксифенилкарбоксимидовой кислоты, обладающего потенциальной биологической активностью (антидиабетическая, кардиопротекторная), что обуславливает необходимость его синтеза и актуальность работ по оптимизации и промышленной применимости данного процесса. Разработанный реакторный узел, представляющий собой реактор смешения, снабженный перемешивающим устройством, барботером и системой продувки азотом. Синтез ведут периодически, так как время общей реакции составляет 6 часов. Разработанная принципиальная технологическая схема, представленная в статье, может быть использованная и для синтеза других продуктов класса эфиров N-замещенных 3-феноксифенилкарбоксимидовых кислот, что обуславливает её практическую значимость и промышленную применимость.

**Ключевые слова:** технология, дифенилоксид, фенол, ацилирование, эфиры N-замещенных 3-феноксифенилкарбоксимидовых кислот, совмещенный метод, оптимизация, биологическая активность, реакторный узел, технологическая схема.

Производные дифенилоксида обладают высоким индексом биологической активности, среди которых найдены антиоксиданты, антиаллергические, иммуномодулирующие и противовоспалительные нестероидные препараты [1]. Например, нимесулид – N-(4-нитро-2-феноксифенил) метан сульфонанилид - оказывает противовоспалительное, анальгезирующее и жаропонижающее действие [2]. N-замещенные имидаты 3-феноксibenзойной кислоты проявляют потенциальную антивирусную, иммуномодулирующую, кардиопротекторную и другие активности [3]. Наиболее перспективным для фармацевтической промышленности по дан-

ным фармакологических исследований [4,5] является фениловый эфир N-(бензоил)3-феноксифенилкарбоксимидовой кислоты.

Ранее фениловый эфир N-(бензоил)3-феноксифенилкарбоксимидовой кислоты [6] был получен нами в две стадии.

По схеме 1 взаимодействием 3-феноксibenзонитрила с фенолом и осушенным хлористым водородом получают гидрохлорид бензоилимидата 3-феноксibenзойной кислоты. Процесс проводят в барботажном реакторе емкостного типа при 15–40 °С, при мольном соотношении  $C_6H_5OC_6H_4CN : C_6H_5OH = 1:1$ , при непрерывной подаче хлористого водорода в течение 10 ч [6]:

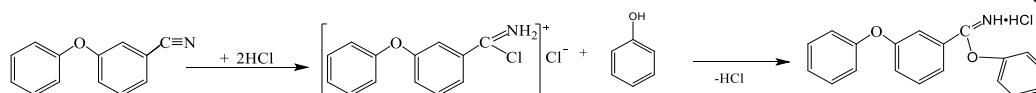


Схема 1

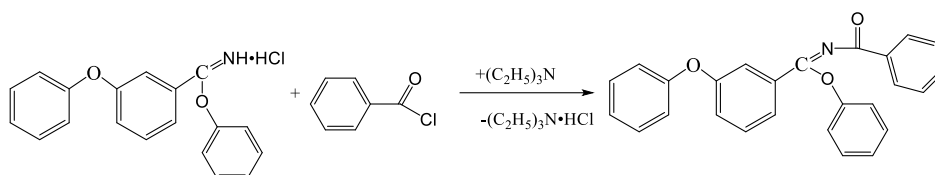
В качестве растворителя используют абсолютный 1,4-диоксан. После окончания реакции реакцию массу продувают азотом для удаления избыточного хлористого водорода, растворитель отгоняют, а гидро-

хлорид бензоилимидата 3-феноксibenзойной кислоты после растворения в этаноле при температуре 40 °С направляют на очистку путем перекристаллизации. Технологический выход продукта 93 % [8].

Полученный гидрохлорид бензоилимида 3-феноксibenзойной кислоты затем по схеме 2 вводят в реакцию с хлорангидридом бензойной кислоты в присутствии триэтиламина. Процесс проводят в реакторе емкостного типа с перемешивающим устройством при температуре 60 °С и мольном соотношении реагентов  $C_6H_5OC_6H_4C(OC_6H_5)NH \cdot HCl$ :  $C_6H_5C(O)Cl$ :  $(C_2H_5)_3N = 1:1:2$  в течении двух часов [7]. В качестве растворителя

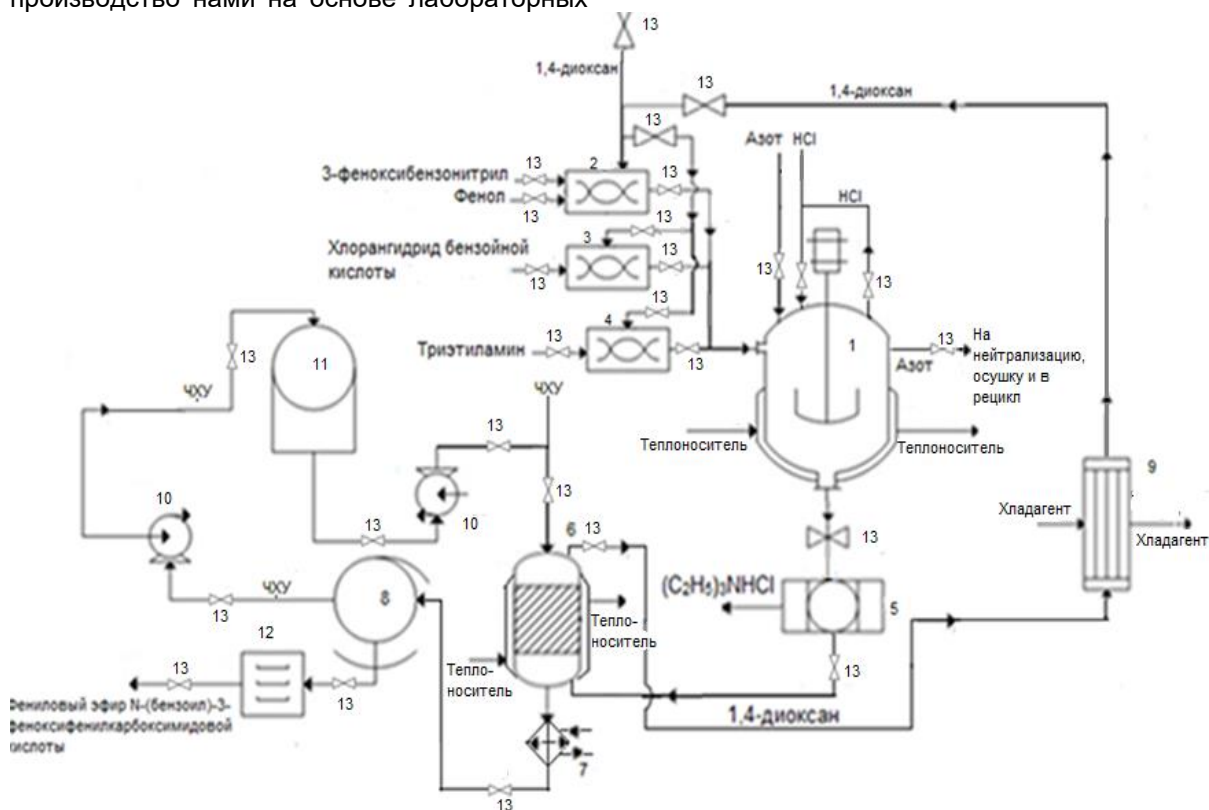
используют 1,4-диоксан. После окончания реакции соль триэтиламина отделяют фильтрованием, от продукта отгоняют растворитель сначала атмосферной перегонкой, затем вакуумной отдувкой. Полученный феноловый эфир N-(бензоил)-3-феноксифенилкарбосимидовой кислоты растворяют в ЧХУ и очищают перекристаллизацией. Технологический выход продукта 89 % [9].

Схема 2.



С целью оптимизации процесса получения фенолового эфира N-(бензоил)-3-феноксифенилкарбосимидовой кислоты и сокращения экономических затрат на его производство нами на основе лабораторных

исследований был разработан совмещенный процесс получения фенолового эфира N-(бензоил)-3-феноксифенилкарбосимидовой кислоты (рис. 1) [10]



1 – реактор, 2,3,4 – смесители, 5 – фильтр, 6 – реакционный резервуар, 7 – конический кристаллизатор, 8 – вакуум-фильтр, 9 – конденсатор, 10 – центробежный насос, 11 – сборник ЧХУ, 12 – сушилка, 13 – запорная арматура

Рисунок 1 – Принципиальная схема производства фенолового эфира N-(бензоил)-3-феноксифенилкарбосимидовой кислоты

## СОВМЕЩЕННЫЙ СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ФЕНИЛОВОГО ЭФИРА N-(БЕНЗОИЛ)-3-ФЕНОКСИФЕНИЛКАРБОКСИМИДОВОЙ КИСЛОТЫ

В смеситель позиции 2 подают 3-феноксibenзонитрил и фенол в мольном соотношении 1:1, Растворитель – 1,4-диоксан. После достижения гомофазности реакционной массы, её загружают в реактор позиции 1, где происходит взаимодействие 3-феноксibenзонитрила с фенолом при непрерывной подаче осушенного хлористого водорода и перемешивании. Процесс ведут температуре 15-40 °С в течение 4 часов. После окончания реакции реакционную массу продувают азотом для удаления избыточного хлористого водорода. Далее из смесителей позиции 3 и 4 в реактор загружают хлорангидрид бензойной кислоты и триэтиламин в 1,4-диоксане. Перемешивание продолжают в течение 2 часов при температуре T= 60-65 °С. Полученная соль гидрохлорида триэтиламина отделяется на фильтре позиции 5, а целевой продукт, растворенный в 1,4-диоксане поступает в реакционный резервуар позиции 6 где от целевого продукта отгоняют 1,4-диоксан. После его отгонки в резервуар подают четыреххлористый углерод для перекристаллизации фенолового эфира N-(бензоил)-3-феноксифенилкарбоксамидовой кислоты. После нагревания смеси до 40 °С продукт полностью растворяется и затем поступает в конический кристаллизатор позиции 7, где смесь охлаждают до выпадения кристаллов, которые отделяют на ленточном вакуум-фильтре позиции 8. 1,4-Диоксан конденсируют в конденсаторе позиции 9, и возвращают в рецикл. Четыреххлористый углерод после перекристаллизации с помощью центробежного насоса позиции 10 подают в сборник 11. Выделившиеся кристаллы поступают в сушилку позиции 12 и являются целевым продуктом. Технологический выход продукта 90-92 %.

В качестве основного аппарата для синтеза фенолового эфира N-(бензоил)-3-феноксифенилкарбоксамидовой кислоты используют барботажный реактор, для увеличения поверхности контакта фаз в реактор встраивают двойную пропеллерную мешалку с диффузором. Экспериментально установлено, что такое технологическое решение позволяет сократить время химической реакции на первой стадии совмещенного процесса получения фенолового эфира N-(бензоил)-3-феноксифенилкарбоксамидовой кислоты на с 10 до 4 часов.

### ВЫВОДЫ

Новая организация процесса получения фенолового эфира N-(бензоил)-3-

феноксифенилкарбоксамидовой кислоты дает возможность исключить из принципиальной технологической схемы стадию выделения гидрохлорида бензоил имидата 3-феноксibenзойной кислоты, уменьшить количество вспомогательных операций и позволяет общее время процесса получения фенолового эфира N-(бензоил)-3-феноксифенилкарбоксамидовой кислоты сократить в 2 раза при сохранении выхода на уровне 90-92%.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Машковский М.Д. // Лекарственные средства в 2 т.– 14 изд., перераб. и доп. – Москва: ООО “Издательство Новая Волна”, 2001. Т. 1-2.
2. Применение нимесулида в педиатрической практике / И. П. Никишина [и др.] // Consilium Medicum Педиатрия. – 2006. – Т8. №1. – С. 123-129.
3. Смирнова М.В. Синтез и химические превращения производных дифенилоксида, содержащих нитрильную и иминогруппу. Дисс. кан. хим. наук, 02.00.03/Волгоград. – ВолгоГУ, 2008. - 151 с.
4. Бригадирова А.А. Фармакологические свойства новых производных бифенила [Текст]: автореф. дис. на соиск. учен. степ. канд. медицинских наук (14.03.06); ВолгГМУ. – Волгоград, 2017. – 28 с.
5. Мишень-ориентированный поиск антидиабетических средств / Д. А. Алешин [и др.]; под. ред. А. А. Спасова. – Волгоград: Издательство ВолгГМУ, 2016. – С. 232.
6. Синтез и фармакологическая активность производных 3-феноксibenзойной кислоты / А. А. Спасов [и др.] // Журнал биоорганической химии. – 2017. Т43. №2. – С. 189-196.
7. Synthesis derivatives of diphenyloxiide containing potentially biological activity / Ю.В. Попов, Т.К. Корчагина, В.С. Лобасенко, О.С. Ефремова, Т.Ю. Кассова // XX Mendeleev Congress on general and applied chemistry (Ekaterinburg, Russia, 26–30 September, 2016). Five-volumes book. Vol. 4: abstracts / Ural Branch of the Russian Academy of Sciences. - Ekaterinburg, 2016. - С. 602.
8. Попов, Ю. В. Производные дифенилоксида. Синтез, реакции и области применения: монография / Попов Ю.В., Корчагина Т.К., Лобасенко В.С.; ВолгГТУ. - Волгоград, 2015. – С. 246.
9. Синтез новых эфиров N-замещённой-3-феноксифенилкарбоксамидовой кислоты / Ю.В. Попов, Т.К. Корчагина, В.С. Лобасенко, С.В. Анисеева // Известия ВолгГТУ. Сер. Химия и технология элементоорганических мономеров и полимерных материалов. - Волгоград, 2017. - № 4 (199). - С. 62-64.
10. Синтез эфиров N-замещённой-3-феноксифенилкарбоксамидовой кислоты / Ю.В. Попов, Т.К. Корчагина, В.С. Лобасенко, М.В. Синюк, К.Л. Но // Известия ВолгГТУ. Сер. Химия и технология элементоорганических мономеров и

полимерных материалов. - Волгоград, 2016. - № 12 (191). - С. 48-51.

**Попов Юрий Васильевич**, доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой «Технология основного органического и нефтехимического синтеза», Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Волгоградский государственный технический университет (ФГБОУ ВО ВолгГТУ), Россия, г. Волгоград, пр. Ленина, 28, e-mail: tons@vstu.ru

**Корчагина Татьяна Константиновна**, кандидат химических наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Волгоградский государственный технический университет (ФГБОУ ВО ВолгГТУ), Россия, г. Волгоград, пр. Ленина, 28, e-mail: tatkorchagina@mail.ru

**Лобасенко Виктория Сафиулловна**, кандидат химических наук, доцент, Феде-

ральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Волгоградский государственный технический университет (ФГБОУ ВО ВолгГТУ), Россия, г. Волгоград, пр. Ленина, 28, e-mail: viktori\_2008@bk.ru

**Аникеева Светлана Владимировна**, магистрант ВолгГТУ, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Волгоградский государственный технический университет (ФГБОУ ВО ВолгГТУ), Россия, г. Волгоград, пр. Ленина, 28, e-mail: svetlanankv2010@rambler.ru

**Букова Инна Владимировна**, магистрант ВолгГТУ, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Волгоградский государственный технический университет (ФГБОУ ВО ВолгГТУ), Россия, г. Волгоград, пр. Ленина, 28, e-mail: inna.bukova@yandex.ru